EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Le Docteur Léon BERNARD

1904

PARIS
G. STEINHEIL ÉDITEUR,
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

TITRES

Interne des hôpitaux de Paris
(1895)

Docteur en médecine
(1900)

Aide-préparateur au laboratoire des travaux pratiques d'histologie de la Faculté
(de 1891 à 1900)

Chef de laboratoire adjoint a la Faculté
(1901)

Chef de clinique adjoint a la Faculté
(1902)

Chef de clinique a la Faculté
(1903)

Lauréat de l'assistance publique
(médaille d'argent du concours des prix de l'Internat, 1899)

Lauréat de l'Institut
(Prix Godard de l'Académie des sciences, 1900)

Lauréat de la Faculté de médecine
(médaille de bronze, 1900; prix Saintour, 1902)

Lauréat de l'Académie de médecine
(Prix de l'Académie, 1903)

ENSEIGNEMENT

Leçons d'histologie au laboratoire de la Faculté

Conférences de séméiologie a la clinique médicale de l'hôpital Laënnec

Cours de vacances a la clinique Laënnec en 1902 et en 1903

EXPOSÉ BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX

1. Calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque. *Soc. anat.*, 3 juillet 1896.
2. Péricardite rhumatismale aiguë. *Soc. anat.*, 20 novembre 1896.
3. Des adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire (en collaboration avec M. le docteur J. Renault). *Rev. mens. des mal. de l'enf.*, juin 1897.
4. La rougeole à l'hôpital des Enfants-Malades en 1896. *Soc. méd. des hôp.*, 23 juillet 1897.
5. Sur une tumeur épithéliale d'origine parasitaire (en collaboration avec M. le docteur Albarran). *Soc. de biol.*, 3 juillet 1897.
6. Sur un cas de tumeur épithéliale due à la Bilharzia Hæmatobia (en collaboration avec M. le docteur Albarran). *Arch. de méd. expérim.*, novembre 1897.
7. Sur l'hydronéphrose calculeuse de la première enfance. *Assoc. franç. d'urologie*, 1897 ; *Arch. de méd. des enfants*, juin 1898.
8. Étude sur le lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses (en collaboration avec M. le docteur Brocq). *Soc. de dermat.*, 11 novembre 1897 ; *Ann. de dermat.*, mai 1898.
9. Étude nouvelle des lésions intertrigineuses de la femme (en collaboration avec M. le docteur Brocq). *Ann. de dermat.*, janvier 1899.
10. Sur un syndrome clinique non addisonnien à évolution aiguë lié à l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le docteur Sergent). *Soc. de biol.*, 24 décembre 1898 ; *Arch. gén. de méd.*, juillet 1899.
11. Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine. *Soc. méd. hôp.*, 5 mai 1899.
12. La perméabilité rénale étudiée par le procédé du bleu de méthylène dans les affections chirurgicales des reins (en collaboration avec M. le docteur Albarran). *Ann. des mal. des org. gén.-urin.*, avril et mai 1899.
13. Bactériologie de l'intestin (en collaboration avec M. le docteur Marfan). *Soc. de biol.*, 6 mai 1899. *Presse médic.*, 10 mai 1899.
14. De la transformation mucoïde des cellules glandulaires de l'intestin dans les gastro-entérites des nourrissons (en collaboration avec M. le docteur Marfan). *Presse médic.*, 12 juillet 1899.
15. Sur la présence des microbes dans la muqueuse intestinale des nourris-

sons atteints de gastro-entérite (en collaboration avec M. le docteur MARFAN). *Presse médic.*, 15 novembre 1899.

16. Sur la cryoscopie appliquée à l'exploration de la fonction rénale (en collaboration avec MM. ALBARRAN et BOUSQUET). *Congr. d'urol.*, octobre 1899.
17. Appendicite et occlusion intestinale (en collaboration avec M. le docteur AVIRAGNET). *Soc. méd. hôp.*, décembre 1899.
18. Les fonctions rénales dans les néphrites chroniques. *Soc. méd. des hôp.*, 26 janvier 1900.
19. Étude critique de la méthode de détermination de la toxicité de l'urine et du sérum sanguin. *Revue de méd.*, février 1900.
20. *Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques.* Thèse Paris, 1900.
21. A propos des causes d'erreur introduites dans les expériences de détermination de la toxicité urinaire par le défaut d'isotonie de l'urine et du sang. *Revue de méd.*, juin 1900.
22. Obs. in thèse de ROUSTAIN, *De l'utilité du séro-diagnostic dans la fièvre des accouchées.*
23. De la perméabilité rénale. Valeur comparée de la cryoscopie et des autres modes d'exploration. Son rôle dans les affections du rein. *Congr. intern. de méd.*, Paris, 1900 ; *Presse médicale*, 5 septembre 1900.
24. La maladie d'Addison et le syndrome de l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le docteur SERGENT). *Congr. internat. de méd.*, Paris, 1900.
25. Sérum surrénotoxique (en collaboration avec le docteur BIGART). *C. R. Soc. de biologie*, 8 février 1901.
26. La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux (en collaboration avec M. le professeur LANDOUZY). *Presse médicale*, 16 mars 1901.
27. Obs. in thèse de MULON. *Les applications médicales de la cryoscopie*, Paris, 1901.
28. Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein (en collaboration avec M. le docteur BIGART). *C. R. Soc. biologie*, 11 janvier 1902.
29. Traduction du *Traité de diagnostic médical* de EICHHORST (en collaboration avec M. le docteur MARFAN). Paris, in-8, Steinheil, 1902.
30. La cryoscopie et ses applications cliniques. *Revue de médecine*, février 1902.
31. Régénération de la capsule du rein après décapsulation de l'organe (en collaboration avec M. le docteur ALBARRAN). *C. R. Soc. biologie*, 21 juin 1902.
32. Note sur l'aspect macroscopique de la capsule surrénale du cobaye à l'état normal et pathologique (en collaboration avec M. le docteur BIGART). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
33. Note sur quelques points de l'histologie normale de la capsule surrénale du cobaye (en collaboration avec M. le docteur BIGART). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
34. Sur deux types anatomo-pathologiques des capsules surrénales du

cobaye, déterminés par des intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le docteur Bigart). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.

35 Sur les réactions histologiques des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales (en collaboration avec M. le docteur Bigart). *C. R. Soc. biologie*, 8 novembre 1902.

36. Note sur la graisse des capsules surrénales de l'homme (en collaboration avec M. le docteur Bigart). *Soc. anat.*, 28 novembre 1902.

37. Hémorragie hépatique et hémorragie cérébrale. *Soc. anat.*, 28 novembre 1902 ; et observation in thèse de Gaumé, 1903.

38 Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire (en collaboration avec M. le docteur Bigart). *Soc. biologie*, 5 décembre 1902.

39. La fonction urinaire chez les tuberculeux. Observations in thèse de Mlle Iscovesco, Paris, 1902.

40. Hématoscopie et uroscopie dans un cas d'hématochylurie tropicale (en collaboration avec M. le docteur Marcel Labbé). *Soc. biologie*, 20 décembre 1902).

41. Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le docteur Bigart). *Journal de phys. et path. gén.*, novembre 1902.

42. Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales (en collaboration avec MM. Bigart et Henri Labbé). *Soc. biologie*, 24 janvier 1903, et *Presse médic.*, 28 janvier 1903.

43. Etude sur les cytotoxines rénales (en collaboration avec M. le docteur Aldarran). *Arch. de méd. expérimentale*, janvier 1903.

44. L'insuffisance surrénale (en collaboration avec M. le docteur E. Sergent). Un vol. de la collection Léauté. Paris, Masson, 1903.

45. Valeur clinique de l'examen cytoscopique des urines. *Presse médicale*, 18 mars 1903.

46. Essai sur les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale et l'insuffisance rénale. *Arch. gén. de méd.*, 23 avril 1903.

47. Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. neurol.*, juillet 1903.

48. Infarctus total du rein chez un asystolique par embolie de l'artère rénale (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. anat.*, 16 octobre 1903.

49. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait chloroformique du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. de biol.*, 31 octobre 1903.

50. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. biologie*, 7 novembre 1903.

51. La perméabitité rénale dans les néphrites brightiques. *Revue de médecine*, novembre, décembre 1903.

52. Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale. 1 vol. de la collection Léauté, décembre 1903.

EXPOSÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX

Mes publications sont de deux ordres : les unes ont trait à des faits particuliers, qu'il m'a été donné d'observer dans les services de mes maîtres. Les autres se rapportent à des recherches déterminées, cliniques et expérimentales, dont les principales concernent la pathologie intestinale du nourrisson, la pathologie surrénale, et surtout la pathologie rénale. Je développerai plus spécialement l'exposé de ces recherches, et mentionnerai seulement les plus intéressantes des observations que j'ai recueillies.

I. — PATHOLOGIE RÉNALE

C'est à l'étude de la pathologie du rein que je me suis particulièrement attaché. Abandonnant le terrain de l'anatomie pathologique, déjà cultivé par tant de travaux remarquables, mais d'où s'étaient aussi levées tant de controverses, je me suis adressé à la physiologie pathologique. J'ai été ainsi amené à contrôler la valeur des diverses méthodes qu'elle nous offre. Puis, les ayant appliquées à l'étude des affections rénales, j'ai été conduit à vérifier que les reins malades peuvent présenter un fonctionnement différent selon les cas, ainsi que l'avait déjà soutenu Bard. Partant de là, j'ai passé en revue les diverses altérations morbides du rein pour déceler l'état fonctionnel de l'organe dans chacune d'elles; sur cet ensemble de constatations j'ai pu établir dans la séméiotique rénale des groupements naturels de symptômes, des syndromes, répondant à des troubles

fonctionnels déterminés du rein. Ces données de physiologie pathologique entraînaient la critique de la doctrine régnante visant la pathogénie de l'urémie; je l'ai entreprise à la lumière surtout de la confrontation des néphropathies dites médicales et des néphropathies dites chirurgicales. Enfin, toutes ces études m'ont mené à des notions nouvelles d'ordre pratique visant le diagnostic, le pronostic et le traitement des affections du rein.

Accessoirement j'ai eu à m'occuper de faits particuliers de la pathologie rénale, ne rentrant pas dans la suite naturelle de ces recherches; je les rapporterai cependant ici à côté d'elles, de manière à grouper l'ensemble de mes travaux sur le rein.

PHYSIOLOGIE NORMALE

Fonction dite de sécrétion interne du rein (14).

Les recherches expérimentales de Brown-Séquard et de E. Meyer ont prouvé l'existence d'une fonction du rein autre que sa fonction d'excrétion urinaire, fonction qu'ils ont rapprochée des sécrétions internes, mieux connues, des autres glandes. La nature de cette fonction a été étudiée encore par d'autres auteurs qui ont expérimenté sur l'homme et les animaux les effets du suc rénal.

Avec M. le docteur Albarran, j'ai entrepris quelques recherches sur ce sujet. Nous avons voulu voir si la mort est aussi rapide après l'extirpation des reins, qui supprime les fonctions rénales totalement, qu'après la double ligature urétérale, qui ne suspend que leur sécrétion externe. Ces expériences ont été faites sur le lapin par la voie lombaire, qui rend très facile l'opération et réduit au minimum la part du traumatisme.

Il ressort de ces expériences que les animaux néphrectomisés meurent en moyenne deux fois plus vite que les animaux ligaturés, du moins en ce qui concerne le lapin.

Nous avons fait aussi sur des lapins néphrectomisés des injections de suc rénal qui n'ont donné aucun résultat appréciable.

De l'ensemble des expériences et des observations faites par les auteurs et moi-même, il m'a paru ressortir que le rein possède, indépendamment de sa fonction d'émonction, d'autres fonctions dont la nature est encore inconnue, mais dont l'existence ne semble pas contestable. Provisoirement, j'ai désigné ces fonctions obscures sous le nom de fonction interne, par opposition à la fonction externe, qui préside à l'élimination urinaire. Ce terme m'a paru assez vague pour être à l'abri de toute critique visant l'ignorance où nous sommes de la nature et du processus exact de cette fonction.

Mode d'élimination des chlorures par le rein (51).

L'attention a été récemment attirée sur le rôle de la rétention des chlorures dans le mécanisme des accidents présentés par certains malades dont les reins sont altérés. Il n'est donc pas sans intérêt de rechercher comment le rein élimine les chlorures. Or, il existe là une réaction fonctionnelle spéciale : les chlorures ne s'éliminent pas toujours parallèlement aux autres substances de l'urine. J'ai observé des sujets, porteurs de lésions d'un seul rein, et chez lesquels la sécrétion urinaire de chaque côté pouvait être étudiée séparément, grâce au cathétérisme urétéral. Or, souvent, j'ai constaté que le rein sain, qui élimine plus d'urée et de phosphates que le rein malade, élimine moins de chlorures. Cette inversion de l'élimination chlorurée, déjà signalée par le professeur Lépine à la suite d'expériences et par Chabrié à la suite d'observations cliniques analogues aux miennes, n'est pas un phénomène constant. Mais il concorde bien avec les faits, classiques aujourd'hui, qui prouvent les divergences de l'élimination des chlorures et de celle des autres corps. Cette inconstance, l'irrégularité de l'élimination des chlorures semblent devoir imposer une certaine réserve à l'égard des méthodes qui prétendent baser sur l'élimination chlorurée une appréciation de la fonction rénale; il paraît aussi en résulter qu'on ne doit pas considérer nécessairement l'arrêt des chlorures au niveau du rein comme un indice d'imperméabilité rénale générale.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Seule, la fonction d'excrétion urinaire a pu jusqu'ici être étudiée scientifiquement à l'état pathologique; elle est communément désignée en clinique sous le nom de perméabilité rénale. Les déviations morbides de la perméabilité rénale entraînent des effets sur l'organisme, et des effets sur la composition des urines. Les premiers engendrent les signes cliniques qui les expriment; les seconds fournissent les méthodes techniques qui les dénoncent. Nous allons successivement rapporter nos recherches sur les uns et sur les autres.

Méthodes d'exploration de la perméabilité rénale (23, 29, 52).

Ces méthodes appartiennent à deux catégories:

Les unes ont pour principe d'introduire dans l'organisme une substance dont on étudie ensuite le mode d'élimination; j'ai proposé de les appeler procédés d'exploration de la *perméabilité expérimentale*;

Les autres procédés visent à déterminer l'état de la fonction excrétrice par l'étude des principes excrétés physiologiquement par l'urine; ils recherchent donc la *perméabilité vraie*. Parmi les premiers, je n'ai personnellement étudié que le procédé du bleu de méthylène, de MM. Achard et Castaigne. J'ai, au contraire, étudié la valeur et les résultats des différents procédés de la seconde catégorie, à savoir l'analyse chimique, l'analyse physique (densimétrie et cryoscopie), l'analyse toxique de l'urine.

PROCÉDÉ DU BLEU DE MÉTHYLÈNE (12, 52).

Nous avons utilisé, avec M. Albarran, le procédé du bleu sur des malades atteints d'affections chirurgicales des reins, dont quelques

unes nous fournissaient, grâce au cathétérisme urétéral, des conditions expérimentales excellentes ; nous avons pu nous rendre compte que le procédé du bleu de méthylène peut donner d'utiles renseignements sur l'état de la perméabilité rénale, à la double condition de noter tous les éléments de la courbe d'élimination du bleu, en leur assignant à chacun leur valeur, et de ne pas séparer les résultats de l'épreuve du bleu de l'analyse clinique du sujet. En effet, dans la plupart des cas, les perturbations de la courbe d'élimination correspondent à des modifications de la sécrétion rénale ; mais il est des cas où tel des éléments de cette courbe est anormal, alors que le rein fonctionne normalement. En outre, une même modification d'un des éléments de la courbe d'élimination du bleu peut s'observer dans des conditions physio-pathologiques différentes. C'est pourquoi il faut tenir grand compte des circonstances pathologiques où l'épreuve a été pratiquée, pour attribuer à chaque élément sa véritable signification. Et encore, dans certains cas, ne peut-on pas interpréter d'une manière certaine la courbe d'élimination du bleu.

L'objection capitale que l'on a adressée à ce procédé comme aux procédés analogues, c'est qu'il ne donne d'indications que sur l'élimination d'une seule substance, et qu'il n'est pas prouvé que toutes les substances, en particulier celles dont la rétention détermine des accidents, s'éliminent de la même manière. Les faits que j'ai observés, tant avec le cathétérisme urétéral que dans les conditions communes, témoignent qu'il y a sinon parallélisme rigoureux dans l'élimination de toutes les substances de l'urine, du moins concordance relative entre l'épreuve du bleu et les diverses méthodes d'exploration de la perméabilité rénale.

Au cours de ces études sur le bleu de méthylène, j'ai été amené à préciser certains points de l'élimination rénale de ce corps et de la valeur séméiologique des diverses modalités de cette élimination. C'est ainsi que j'ai établi, avec M. le docteur Albarran, que la donnée la plus sûre, pour l'interprétation des résultats, est l'intensité de l'élimination, facilement appréciable à la vue, qui permet une comparaison suffisante d'un cas à l'autre. De même l'observation des faits cliniques ou expérimentaux d'hypertrophie compensatrice du rein

nous a montré que le polycyclisme et la prolongation de l'élimination du bleu pouvaient être engendrés par cet état anatomique et fonctionnel de l'organe, ce qui ajoute une donnée nouvelle aux différentes interprétations données jusqu'alors de ces phénomènes.

J'ai encore, avec M. Albarran, recherché expérimentalement le sort du bleu injecté dans l'organisme; nous avons reconnu la présence, dans le sang de l'animal injecté, de dérivés du bleu; celui-ci n'y existe pas en nature, car le sérum n'est pas coloré, mais ce sang injecté à un autre animal détermine chez celui-ci l'apparition du bleu dans son urine. Nous avons aussi vu histologiquement que le bleu se rencontre dans les diverses parties du rein, vaisseaux, glomérules, et surtout cellules de Heidenhain.

Mais nous n'avons pu formuler de conclusions fermes au sujet de la valeur séméiologique du chromogène, que l'on rencontre concomitamment avec le bleu ou seul dans l'urine. Nous pensons que la production de ce leuco-dérivé n'est pas due à l'alcalinité des urines, ni à un trouble de la perméabilité rénale; mais bien à des modifications d'ordre chimique dans l'élimination du bleu, dont le siège, peut-être extra-rénal, et la nature ne sont pas encore élucidés. Cette interprétation est basée en particulier sur les faits, que nous avons appelés « élimination croisée », où il y a alternance d'élimination de bleu et de chromogène.

ANALYSE CHIMIQUE DE L'URINE (23, 32).

Les recherches que j'ai faites avec cette méthode m'ont amené aux conclusions suivantes, sur la valeur séméiologique de l'analyse chimique de l'urine, envisagée comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

L'analyse chimique, assez longue et délicate, ne mesure qu'un nombre restreint de substances et peut-être les moins intéressantes au point de vue de leur toxicité. En outre, la composition de l'urine ne dépendant pas seulement de la qualité du parenchyme rénal, mais encore de conditions indépendantes de la fonction rénale, telles que l'état de la nutrition générale ou de certains organes, comme

le foie, il serait de toute nécessité, pour tirer de l'analyse de l'urine des indications sur la perméabilité rénale, de comparer la composition chimique de l'urine à la composition chimique du sang. Or, l'analyse chimique du sang comporte des manipulations d'une longueur et d'une difficulté incompatibles avec les nécessités de la clinique.

Donc l'analyse chimique est une méthode infidèle pour estimer la valeur fonctionnelle du rein.

Exception doit être faite pour les affections unilatérales de cet organe, où la séparation des urines permet de comparer la composition chimique de l'urine d'un côté à celle de l'autre. Le rein sain servant de témoin, tous les facteurs extra-rénaux de la composition de l'urine sont en quelque sorte neutralisés, et l'analyse chimique devient une méthode parfaitement sûre.

DENSIMÉTRIE (23, 52).

La densimétrie présente, comme l'analyse chimique, le même inconvénient de ne pouvoir facilement être appliquée au sang; or, la densité de l'urine devrait être comparée à la densité du sang pour qu'on puisse en tirer des indications sur la perméabilité rénale.

En outre, la densité d'une solution ne dépend pas seulement de la quantité de substances dissoutes, du nombre des molécules en solution, mais encore du poids spécifique de ces substances, du poids de ces molécules. Or, cette notion de poids moléculaire n'offre aucun rapport avec la fonction du rein. Il résulte de ces considérations que la densimétrie urinaire ne peut être employée avec sécurité pour l'exploration de la fonction rénale.

ANALYSE TOXIQUE DE L'URINE (19, 21, 52).

On peut ainsi désigner l'évaluation de la toxicité de l'urine. La détermination de cette toxicité a été proposée comme moyen indi-

rect de connaître le fonctionnement du rein, moyen indirect mais adéquat, puisqu'il renseigne sur ce qu'il importe le plus au médecin de connaître, à savoir la quantité de substances toxiques qui passent ou qui sont arrêtées au niveau du rein. Cette détermination se fait grâce à la méthode aujourd'hui classique de M. le professeur Bouchard. Mais elle a été l'objet de nombreuses critiques, dont j'ai essayé de contrôler la valeur.

On a soutenu que la prétendue toxicité de l'urine était due à son pouvoir coagulant; dans mes expériences, je n'ai observé des caillots intra-cardiaques que 2 fois sur 28 cas; donc l'objection est de peu de valeur ; en outre, j'ai montré que l'addition de substances anticoagulantes (extrait de sangsues ou chlorure de sodium) pouvait modifier les données de l'expérience, et introduisait une cause d'erreur notable.

On a incriminé également le pouvoir globulicide de l'urine, cette propriété étant due à la différence de la concentration moléculaire de l'urine essayée et du sang du lapin injecté avec elle, d'où la production d'échanges osmotiques entre les globules rouges de ce sang et le nouveau milieu qui leur est imposé; d'où, en un mot, la destruction des globules rouges. C'est cette destruction globulaire et non l'intoxication de l'organisme, qui causerait la mort de l'animal. J'ai montré par une double série d'expériences, où je comparais la toxicité de l'urine en nature à celle de l'urine rendue isotonique au sang du lapin, que les phénomènes de l'osmose ne jouent qu'un rôle accessoire dans les expériences de toxicité; qu'ils modifient le terme numérique de cette propriété pour une urine déterminée, mais que les rapports de toxicité des diverses urines employées ne sont modifiées que dans des limites restreintes, négligeables en clinique; que d'ailleurs les corrections isotoniques, obtenues par la dilution de l'urine ou par le calcul selon la méthode de Claude et Balthazard, entraînent plus de causes d'erreur dans la détermination de la toxicité que la part qui, dans celle-ci, revient aux phénomènes osmotiques.

De ces recherches, j'ai conclu que la méthode des injections intravasculaires permet de déterminer la toxicité de l'urine, mais sous les réserves et conditions suivantes : *a*) il ne faut pas lui

demander des mensurations rigoureuses et absolument exactes, mais bien des évaluations approximatives, suffisantes pour comparer entre elles diverses urines, suffisantes donc pour les besoins de la clinique; *b*) il convient d'employer une technique toujours identique à elle-même et rationnellement établie. Les fondements de cette technique, je les ai empruntés aux recherches d'autres auteurs; la contribution personnelle que j'y ai apportée a été de montrer qu'il convenait de n'introduire aucune modification de composition de l'urine. La méthode de M. le professeur Bouchard conserve donc toute sa valeur clinique.

Cette méthode ainsi légitimée, je l'ai appliquée à l'exploration de la perméabilité rénale. A ce point de vue, elle m'a semblé passible du reproche qu'elle ne fournit qu'une mesure de la toxicité de l'urine considérée en elle-même. Or, pour donner des renseignements exacts sur la fonction excrétrice du rein, la toxicité de l'urine devrait être comparée à la *toxicité du sang*.

Or, mes expériences m'ont montré que la méthode des injections intra-vasculaires appliquée au sérum sanguin donne, pour des raisons qui nous échappent encore, des résultats beaucoup moins précis, moins clairs et moins fidèles que dans son application à l'urine; j'ai noté, à ce sujet, que dans 4 cas seulement sur 21, la toxicité du sérum était inversement proportionnelle à celle de l'urine. Donc l'impossibilité de comparer ces deux éléments d'appréciation enlève à la recherche de la toxicité urinaire une partie de sa valeur comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

CRYOSCOPIE (16, 23, 27, 30, 52).

Mes recherches sur la cryoscopie peuvent être groupées en trois chapitres :

1° J'ai reconnu avec MM. Albarran et Bousquet, grâce à l'étude des affections unilatérales du rein, éclairée par l'emploi du cathétérisme urétéral, que les lésions de cet organe influencent nettement la valeur du point Δ de l'urine.

La considération de cette valeur peut donc servir dans ces circonstances cliniques spéciales à estimer la perméabilité rénale. Elle y est inapte dans les conditions communes, où l'on ne peut discerner les influences extra-rénales, qui font varier le Δ urinaire.

2° J'ai fait, à la lumière d'observations cliniques, la critique des méthodes cryoscopiques, usitées en séméiotique urinaire, en particulier de la méthode de Claude et Balthazard. J'ai rapporté des cas, où les formules fournies par cette dernière sont d'une interprétation difficile, des cas où elles sont manifestement erronées. Cela tient peut-être à ce que les formules, au lieu d'être établies chacune isolément par l'analyse directe de l'acte fonctionnel partiel qu'elles prétendent apprécier, sont déduites les unes des autres par le calcul à partir de quelques termes numériques, dont j'ai montré quelques-unes des causes d'erreur auxquelles ils sont soumis. La signification même de ces formules est sujette, d'après Claude et Balthazard, à des variations, qui leur enlèvent singulièrement de leur précision apparente. Enfin, la conception de ces formules procède entièrement d'une hypothèse sur la physiologie du rein, dont la réalité n'est rien moins que démontrée.

3° J'ai proposé une autre méthode cryoscopique pour l'exploration de la perméabilité rénale : on détermine Δ du sérum sanguin, Δ de l'urine dans le même temps, donc dans les mêmes conditions de la fonction rénale (habituellement le matin à jeun) ; on note le volume de l'urine émise en 24 heures. On prend le rapport $\frac{\Delta u}{\Delta s}$.

La valeur r qui représente le quotient de ce rapport permet d'apprécier le rôle de la perméabilité rénale dans la constitution du Δ urinaire. Mais il est nécessaire de multiplier cette valeur r comme toutes les valeurs numériques de l'urine par le volume V de l'urine rendue en 24 heures.

La formule $r \times V = R$ représente l'*élimination moléculaire*.

La première formule vise donc plutôt l'activité épithéliale, la perméabilité propre du rein ; la seconde, les effets utiles de cette activité, le rendement du rein.

Cette méthode nous avait paru devoir être satisfaisante, car elle

se contente de fournir, sans reposer sur aucune hypothèse, des mensurations numériques exactes et globales ; et, comportant la confrontation du sang et de l'urine, elle permet de faire la part de la fonction rénale dans la composition de l'urine. L'expérience n'a pas entièrement confirmé ces présomptions. Dans bien des cas les formules sont d'une interprétation malaisée ; parfois elles sont évidemment inexactes. Cela tient sans doute à ce que les variations de Δu oscillent dans un champ très étendu, tandis que l'échelle des variations Δs est très restreinte ; cette disproportion entraîne la viciation des rapports de ces deux valeurs.

VALEUR COMPARÉE DE CES DIVERSES MÉTHODES (52)

Cette étude critique est basée sur l'observation de plus de 200 cas.

Comme on le voit, aucune de ces méthodes n'est à l'abri de critiques : aucune ne fournit de résultats constamment fidèles. Notre méthode cryoscopique personnelle et l'épreuve du bleu sont celles qui nous ont le plus souvent donné les résultats les plus clairs et les plus instructifs. Dans la pratique, elles nous semblent devoir être employées de préférence aux autres. Dans les études théoriques, il faut associer toutes les méthodes, pour en contrôler les résultats. C'est ce que nous avons fait dans nos recherches, en y joignant l'examen cytoscopique des urines.

Examen cytoscopique des urines (45).

D'après nos observations, l'absence de *cylindrurie* n'infirme nullement le diagnostic ni la présomption de lésions rénales. Toutes les affections du rein, les plus légères comme les plus graves, les plus aiguës comme les plus chroniques, peuvent évoluer sans cylindrurie. Quant à la présence des cylindres, sa signification est différente suivant leur nature : les cylindres cellulaires et muqueux n'ont pas une grande importance. Les cylindres héma-

tiques et hyalins coexistent toujours avec deux phénoménes, l'hématurie et l'albuminurie, bien plus saisissants et qu'ils n'éclairent guére. Restent les cylindres granuleux et cireux : ils indiquent toujours une lésion destructive profonde du rein, à laquelle participent les tubes contournés. Mais leur présence est rare, et particuliérement exceptionnelle dans au moins une néphropathie, la néphrite dite interstitielle chronique.

La constatation de cellules épithéliales dans l'urine est rare et insignifiante dans les néphrites médicales ; elle prend plus de valeur dans les affections dites chirurgicales des voies urinaires, encore qu'il soit souvent trés difficile de localiser le point de départ de ces cellules.

A propos des pyocytes, j'ai montré qu'on peut facilement les confondre dans l'urine avec certaines cellules épithéliales rondes, à gros noyau, ressemblant à des leucocytes mononucléaires ; et qu'en réalité il est impossible d'établir des formules leucocytaires correspondant aux diverses affections de l'appareil urinaire, comme il a pu être fait ailleurs.

La perméabilité rénale dans les néphropathies
(12, 20, 30, 39, 40, 51).

Les différentes méthodes d'exploration nous ont montré que les altérations pathologiques du rein n'entraînent pas nécessairement la diminution de son activité éliminatrice, comme le veut la doctrine classique. Bard a le premier constaté, à l'aide des procédés d'exploration de la perméabilité expérimentale (principalement de l'épreuve du bleu), que la perméabilité de certains reins pathologiques peut être conservée ou augmentée. Nous avons confirmé cette notion, non seulement à l'aide de l'épreuve du bleu, mais en l'étayant sur les données de toutes les méthodes d'exploration. Nous nous sommes alors attachés à l'étude systématique des diverses néphropathies, au point de vue de l'état fonctionnel du rein. Cette revision, nous ne l'avons pas encore menée jusqu'à son terme et nous ne rapporterons que les résultats acquis.

NÉPHRITES BRIGHTIQUES. CLASSIFICATION CLINIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES NÉPHRITES

Le premier groupe de faits que nous avons étudiés comprend les *néphropathies du mal de Bright*, les *néphrites brightiques*, dont le champ dépasse les limites de la conception primitive de Bright, et comprend « les néphropathies, aiguës ou chroniques, dues à des intoxications ou des infections descendantes, et ne s'accompagnant pas du développement dans le rein de lésions spécifiques (tubercule, gomme, cancer, processus consécutifs aux sténoses vasculaires ou urétérales) ».

Nous avons rangé ces néphrites, en nous basant uniquement sur *leurs symptômes* et leur *évolution cliniques*, en trois groupes répondant aux classifications que, sous des noms divers, on peut retrouver d'ailleurs dans toutes les descriptions classiques : *a*) les néphrites qui ont été désignées improprement d'un terme anatomique les néphrites épithéliales chroniques, dites encore néphrites diffuses, néphrites parenchymateuses ; elles se caractérisent par leur symptomatologie (albuminurie, oligurie, œdèmes) ; et leur évolution les subdivise en deux catégories, selon que, relativement rapide, elle conduit le malade à la mort en quelques mois avec les lésions du gros rein blanc ; selon que, plus lente, elle présente une transformation symptomatique qui lui assigne une seconde phase évolutive, dite phase d'atrophie ou de sclérose secondaire, ou d'interstitialisation (Gaucher) ; *b*) les néphrites, dites à tort interstitielles chroniques, ou atrophiques, ou scléreuses, qui sont caractérisées par une symptomatologie entièrement différente de celle des précédentes ; *c*) enfin, les néphrites aiguës, dont les symptômes et l'évolution diffèrent selon la gravité du processus, en général infectieux, qui les cause.

Pour les néphrites chroniques nous revenons ainsi au dualisme du mal de Bright, dont nous avons essayé d'asseoir la légitimité sur deux ordres de considérations : des considérations cliniques et des considérations physiologiques.

Les premières ont surtout fait l'objet de notre thèse, où nous avons tenté de montrer l'inexactitude de la conception des néphrites mixtes ; l'évolution clinique d'un cas particulier permet toujours de reconnaître l'un ou l'autre cadre dont il relève, à la condition de n'attribuer à ces cadres que des limites cliniques et non anatomiques, contrairement à leurs apparences nominales ; c'est en procédant de cette manière de voir que nous avons soutenu qu'il convient de ne pas constituer une classe à part pour le rein amyloïde, qui ne représente qu'une des modalités anatomiques des néphrites du premier groupe.

Le dualisme clinique des néphrites chroniques est justifié et fortifié par la physiologie pathologique : j'ai établi en effet que le fonctionnement du rein est entièrement différent dans les deux formes cliniques et qu'il y a concordance entre la conception dualiste et les données de l'exploration fonctionnelle du rein. Dans les néphrites du premier groupe, néphrites dites épithéliales, la perméabilité rénale présente une modalité très particulière : l'épreuve du bleu montre une élimination massive, à début précoce, intensité très forte, durée courte ; les urines sont d'une toxicité normale ; l'analyse chimique et la cryoscopie des urines fournissent des valeurs quelquefois normales, quelquefois diminuées ; mais cette diminution des principes dissous de l'urine tient sans doute à leur diminution dans le sang et non à un arrêt au niveau du rein, car la densité et la concentration moléculaire du sang (Δs) sont toujours faibles. Et j'ai insisté sur l'importance de l'association de l'élimination massive du bleu et de la valeur de Δs inférieure au chiffre normal — 0,56, comme caractérisant essentiellement la formule physiologique de cette variété de néphrites. Dans les formes lentes de celles-ci, cette formule se modifie ; au fur et à mesure qu'on assiste à la transformation symptomatique mentionnée plus haut, on voit les formules d'imperméabilité rénale se substituer à la précédente.

Cette formule nous paraît dénoncer un état très particulier de la fonction rénale ; nous l'avons considérée comme témoignant d'une activité normale ou exagérée du rein, et non pas, ainsi que l'a prétendu Strauss (de Berlin), d'un état de dilution du sang, provoqué

par l'arrêt au niveau du rein non seulement des substances solides, mais encore de l'eau. Nous avons basé cette interprétation sur une série d'arguments, dont les uns montrent l'insuffisance de la théorie de Strauss, et les autres les faits confirmatifs de la nôtre. Nous avons aussi écarté les diverses objections qui ont été opposées à cette conception, objections qui procèdent les unes de techniques infidèles, les autres de confusions cliniques sur les cas auxquels elle s'applique. A coup sûr, un fait domine cet état physiologique, c'est la faible concentration du sang, la diminution de la crase sanguine, que Bard appelait dyscrasie par déperdition, et que j'ai désignée par le terme de méiocrasie. Aussi ai-je pu attribuer aux néphrites du premier groupe le nom de *néphrites méiocrasiques*.

Dans les néphrites dites interstitielles chroniques, la perméabilité rénale présente d'une manière constante une modalité opposée : l'épreuve du bleu montre la diminution de l'élimination plus ou moins accusée ; l'analyse chimique, la toxicité et la cryoscopie des urines, témoignent toutes de la diminution de l'excrétion urinaire : et la composition du sang manifeste la cause rénale de cette diminution ; car sa densité et sa concentration moléculaire sont plus élevées que normalement. L'élimination diminuée du bleu jointe à la valeur de Δs supérieure à — 0,56 constituent la formule claire de l'imperméabilité rénale, qui se retrouve toujours, plus ou moins marquée, au cours de ces néphrites. La crase sanguine est donc caractérisée ici par un phénomène inverse de celui du groupe précédent ; la cryoscopie décèle un état de « pléiocrasie », et j'ai attribué à cette variété de néphrites le nom de *néphrites pléiocrasiques*.

Dans *les néphrites aiguës*, l'état de la perméabilité rénale est variable : à peine modifiée, dans les cas légers, bénins, elle est d'autant plus diminuée qu'il s'agit de cas plus intenses, plus graves. Toutes les méthodes d'exploration s'accordent à plaider dans ce sens. Lorsque l'imperméabilité rénale est très accusée, elle entraîne la pléiocrasie sanguine.

NÉPHROPATHIES NON BRIGHTIQUES

Les *néphrites des urinaires* présentent également des reins de

perméabilité diminuée ; et cette affection étant un type de néphropathie locale, je l'ai utilisée pour déceler l'ensemble des symptômes toxiques, qui relèvent en propre de l'imperméabilité rénale. Car, dans les néphrites médicales, ces symptômes se mêlent aux désordres provoqués dans les autres organes par la même cause morbifique qui a frappé le rein.

J'ai encore retrouvé ce même trouble fonctionnel et ce même cortège symptomatique dans un cas de *reins polykystiques*.

Dans les *affections unilatérales des reins*, j'ai pu, avec M. le docteur Albarran, étudier le fonctionnement séparé de chaque rein, grâce au cathétérisme urétéral : dans les *rétentions rénales aseptiques* peu volumineuses, la perméabilité est normale ; elle est diminuée dans les cas de grandes.rétentions.

Dans les *rétentions rénales septiques*, la perméabilité est toujours plus diminuée, toutes choses égales d'ailleurs, que dans les précédentes.

Dans la *tuberculose du rein*, l'imperméabilité est très marquée, complète dans les lésions destructives avancées.

Dans toutes ces affections, lorsqu'elles sont bien unilatérales, le rein opposé présente une perméabilité normale ou exagérée, ainsi qu'en témoignent les analyses chimique et cryoscopique et l'épreuve du bleu, qui nous a montré pour ces reins un schéma que nous avons rattaché à l'hypertrophie compensatrice de l'organe (début précoce, durée prolongée, intensité forte, marche polycyclique).

Dans le *cancer*, il semble qu'il y ait peu de différence dans le fonctionnement des deux reins ; mais mes résultats ne reposent pas sur un nombre suffisant d'observations.

Le *rein cardiaque* reste perméable : aussi bien dans les cardiopathies mitrales, en compensation ou en asystolie, que dans les cardiopathies artérielles (aortites et myocardites chroniques), la perméabilité rénale nous est apparue conservée aux différentes méthodes d'exploration, et la concentration moléculaire du sang est en général normale (Δs : — 0,56).

Le *rein diabétique*, pour lequel notre opinion est basée sur un nombre encore insuffisant de cas, nous a semblé perméable même lorsqu'existe l'albuminurie; mais la glycémie entraîne une hy-

pooconcentration moléculaire du sang parfois assez considérable.

Dans un cas d'*hématochylurie tropicale*, j'ai observé une perméabilité rénale parfaitement normale. Les analyses chimiques et l'examen cytoscopique des urines nous ont démontré, à M. Marcel Labbé et moi, que l'aspect opalescent des urines est bien dû à la présenca de chyle et de sang dans ce liquide, laquelle ne peut être due à un simple trouble de la perméabilité rénale.

Las malades qui nous ont permis d'établir ces données ont été observés dans le service de M. le professeur Landouzy, pour les affections d'ordre médical, dans celui de M. le professeur Guyon, pour les affections d'ordre chirurgical.

SYMPTOMATOLOGIE

De nos constatations physiologiques nous avons déduit deux ordres de considérations : ayant relevé la série des symptômes rénaux qui expriment chaque modalité spéciale de la perméabilité rénale, nous avons pu grouper ceux-ci en familles naturelles, en syndromes, dont chacun répond à un trouble déterminé de cette fonction et nous avons pu préciser le sens et le champ de l'insuffisance rénale. D'autre part, nous avons été amené à distinguer ce qui, dans le complexus clinique des accidents dits urémiques, provient de l'insuffisance rénale et ce qui n'en provient pas.

Las ayndromes fonctionnels de la pathologie rénale (46).

Nous appelons « syndrome fonctionnel » l'association naturelle de signes cliniques qui traduisent une perturbation déterminée d'une fonction particulière. En pathologie hépatique, la connaissance des syndromes fonctionnels est aujourd'hui en grande partie acquise grâce aux travaux du professeur Gilbert. Nous avons entrepris cette tâche pour la pathologie rénale an nous aidant surtout de la confrontation des diverses néphropathies, et en particulier des néphrites des urinaires. Nous avons distingué un syndrome

d'imperméabilité rénale et un syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale.

Syndrome d'imperméabilité rénale. — Il comprend des signes résultant de l'entrave apportée à la dépuration de l'organisme, à la régulation de la tension vasculaire, à la régulation de la composition du sang, qui sont les trois effets de la perméabilité rénale normale.

Les signes d'insuffisance de la dépuration urinaire sont constitués par une série qui va depuis certains petits signes du brightisme (céphalée, troubles visuels, prurit, crampes, myosis) jusqu'à certains accidents dits urémiques (sécheresse de la langue et stomatite, dyspepsie et vomissements, diarrhée, dyspnée, désordres nerveux). Les signes, qui marquent le défaut de régulation de la tension vasculaire, se résument dans l'hypertension artérielle, conséquence mécanique de la fermeture du barrage, que représente le rein jeté sur les voies circulatoires : Cette hypertension artérielle est l'origine d'autres petits signes du brightisme (polyurie, pollakiurie, doigt mort, cryesthésie, épistaxis), de l'hypertrophie du cœur, et du bruit de galop. Le signe qui caractérise le trouble apporté à la régulation de la composition du sang n'est autre que l'élévation de la concentration moléculaire de cette humeur, la pléiocrasie.

Syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale. — Il vient s'opposer, point pour point, au précédent :

Il n'existe pas de toxhémie par rétention, puisque la dépuration urinaire n'est pas gênée. Au contraire, certaines substances, que le rein arrête dans les conditions physiologiques, le traversent, telles que les albumines du sang.

Le fait capital ici est la méiocrasie, qui résulte de cet excès de perméabilité (*filtre percé* de Bard); elle s'accuse par la faible concentration moléculaire du sang; en outre, elle entraîne un phénomène clinique important, l'œdème ; en effet, il y a rupture d'équilibre osmotique entre les espaces interstitiels et le sang hypoconcentré, et l'eau du sang est appelée vers le milieu hypertonique, d'où l'œdème. Telle est la théorie de l'œdème dit brightique, que nous avons proposée, ayant discuté par ailleurs les objections que soulève la théorie pathogénique de la chlorurémie. L'œdème devient

l'origine d'une série de symptômes intestinaux, respiratoires, ou cérébraux, qui prennent le masque de symptômes toxhémiques.

Enfin, l'augmentation de la perméabilité rénale entraîne l'hypotension artérielle, et corrélativement l'oligurie.

Comme on le voit, chacun de ces deux syndromes s'adapte parfaitement à la description clinique, que nous ont léguée les classiques pour chacune des deux variétés de néphrites, que caractérise la modalité fonctionnelle à laquelle chacun d'eux répond.

Le syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale se retrouve dans les néphrites dites épithéliales chroniques, où les cliniciens avaient toujours remarqué l'absence de phénomènes toxiques. Cependant, lorsque survient la phase secondaire, le syndrome d'imperméabilité se substitue progressivement à l'autre, la modification fonctionnelle reconnue par les méthodes concordant avec la modification symptomatique observée cliniquement.

Cette substitution des symptômes, ainsi que l'analogie objective de certains signes que l'on peut retrouver dans chaque syndrome, expliquent qu'on ait pu parler de néphrites mixtes.

De même, le syndrome d'imperméabilité rénale répond à la symptomatologie classique des néphrites interstitielles chroniques, qui présentent d'emblée et constamment ce trouble fonctionnel. Mais l'hypertension cardio-artérielle finit par surmener le cœur et provoquer l'asthénie cardio-vasculaire avec son cortège symptomatique (œdèmes, oligurie, albuminurie), d'où encore la possibilité de confusions entre les deux variétés de néphrites, et la conception soit de néphrites mixtes, soit d'une seule néphrite chronique présentant un ensemble de symptômes divers, et se succédant dans un ordre variable.

L'insuffisance rénale et l'urémie (20).

Nous avons insisté sur la nécessité de distinguer ces deux termes; le premier exprime un trouble fonctionnel; au second doit être réservé un sens clinique, le limitant à la désignation de phénomènes, dont il convient de rechercher le mécanisme pathogénique

complexe et encore obscur. En effet, j'ai montré que la doctrine classique n'est pas appropriée à tous les cas.

J'ai observé des malades présentant des phénomènes urémiques dont la perméabilité rénale, explorée par les différents procédés connus actuellement, s'est montrée normale ou exagérée; inversement, j'ai vu des cas où l'élimination urinaire était tout à fait insuffisante, sans que les malades souffrissent de grands accidents urémiques.

De même il ne m'a pas paru exister un rapport proportionnel constant entre l'intensité des phénomènes urémiques et la toxicité du sérum.

Ces notions ont été ensuite confirmées par divers auteurs.

Les phénomènes urémiques ne relèvent donc pas seulement de l'imperméabilité rénale : ils sont l'aboutissant des diverses insuffisances d'organes, qui marquent les désordres généraux que peuvent provoquer les néphrites.

L'insuffisance rénale est caractérisée par une viciation en plus ou en moins, selon qu'existe l'imperméabilité rénale ou l'augmentation de la perméabilité. Elle comprend peut-être encore des phénomènes engendrés par les troubles de cette fonction encore mystérieuse du rein, qui est désignée sous le nom de fonction interne. En tous cas, on voit combien il importe de distinguer l'imperméabilité rénale, dont les limites physiologiques et cliniques sont bien tracées, de l'insuffisance rénale, dont le cadre est bien plus étendu et moins bien ajusté actuellement.

Le foie dans les néphropathies (20, 28).

Des organes, dont l'insuffisance joue un rôle dans la constitution des phénomènes dits urémiques, je n'ai guère étudié personnellement que le foie.

Cliniquement j'ai recherché la présence de l'urobilinurie chez des urémiques.

Les 7 cas d'urémie (au sens clinique du mot) où j'ai fait cette recherche ont été positifs; par contre, dans 4 cas de néphrites avec

perméabilité conservée, les unes et les autres ne présentant pas de phénomènes urémiques, je n'ai pas rencontré l'urobilinurie.

Anatomiquement, j'ai étudié avec Bigart l'état du foie au cours des néphropathies. Nous pouvons dire que le foie n'est jamais indemne lorsque le rein est malade, et, qu'en général, on observe un certain rapport entre la nature des lésions hépatiques et celle des lésions rénales; c'est ainsi que lorsqu'au niveau du rein les lésions interstitielles dominent, la même prépondérance s'observe dans le foie; inversement, les lésions épithéliales hépatiques sont très marquées lorsqu'il s'agit de néphrites épithéliales. Mais ces lésions sont extrêmement complexes et variables dans le détail, comme l'est le mécanisme qui préside à leur genèse. Nous avons donc demandé à l'expérimentation de jeter quelque lumière sur cette question.

Parmi les différentes altérations que nous avons observées, il en est une qui se rencontre très fréquemment. C'est une sclérose embryonnaire diffuse, intertrabéculaire, du foie. Nous l'avons constatée dans les pyonéphroses et les hydronéphroses expérimentales qui ont évolué un certain temps; en clinique humaine, dans les atrophies lentes du rein, réalisées par les néphrites interstitielles médicales, les néphrites des urinaires, où elle se présente d'une manière typique, l'hydronéphrose. Toutes ces affections s'accompagnent d'une imperméabilité rénale lente ; il nous paraît donc que cette sclérose jeune du foie, qui s'y retrouve toujours identique, en est la conséquence. Il s'y surajoute, suivant les cas, d'autres lésions qui sont sans doute sous la dépendance d'autres processus.[1]

Ces recherches, poursuivies dans le service et le laboratoire de M. le professeur Landouzy, sont encore en cours.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Nous rapporterons ici quelques faits particuliers, qui ne font pas partie de la série précédente d'études.

Cytotoxines rénales (43).

Avec notre maître Albarran nous avons recherché l'existence de cytotoxines, dont le rôle a été invoqué dans la pathogénie de certaines altérations rénales, par les trois procédés suivants : *a*) en injectant à un animal de la substance rénale provenant d'un animal de même espèce ou d'une autre espèce ; *b*) en injectant à un animal d'espèce A du sérum sanguin d'un animal d'espèce B, inoculé lui-même avec la substance rénale d'un animal d'espèce A ; *c*) en liant un uretère d'un animal, ce qui amène la résorption de substance rénale, dont nous avons recherché les effets sur l'autre rein et sur des animaux inoculés avec le sang de l'animal ligaturé. Nous avons conclu de nos expériences qu'on ne peut provoquer dans le rein de lésions, dont les caractères, la constance, l'électivité et l'étendue puissent rendre évidente la nature spécifique de poisons rénaux d'origine rénale. La production de cytotoxines rénales est peut-être empêchée par l'impossibilité d'inoculer longtemps les animaux, en raison de la haute toxicité du parenchyme rénal, qui nous est apparue comme la notion la plus manifeste issue de nos expériences.

Néphrite par auto-intoxication (41).

Cette observation, recueillie dans le service de M. le professeur Gaucher, montre le rôle de l'auto-intoxication dans la pathogénie de certaines néphrites. Il s'agit ici d'une néphrite du type épithélial chronique, dont rien ne peut expliquer la genèse, si ce n'est l'auto-intoxication, dénoncée par d'autres manifestations et par l'urologie.

Tuberculose du rein (26, 49, 50).

Avec M. le professeur Landouzy, j'ai montré que la tuberculose est une des causes les plus fréquentes de la néphrite dite épithé-

liale chronique, comprise au sens clinique du mot. Cette affection se développe souvent avec les allures d'une affection primitive, de cause obscure ; il faut alors toujours songer à la tuberculose, dont l'existence sera confirmée soit par ses réactions diagnostiques spécifiques, soit par les progrès ultérieurs de son évolution, soit par les lésions constatées à l'autopsie. Parmi toutes les déterminations que la tuberculose peut entraîner sur le rein, il y a là une modalité réactionnelle anatomo-clinique, qui traduit une atteinte profonde, précoce et élective du rein par la maladie. L'intérêt de cette notion importe autant à l'histoire des néphrites épithéliales, dont elle complète le chapitre étiologique, qu'à l'histoire de la tuberculose rénale, dont elle montre un des aspects cliniques les plus particuliers, et de la phtisiologie générale : faisant suite à la série des travaux du professeur Landouzy, ces faits mettent en évidence un nouveau masque clinique, derrière lequel le médecin doit dépister la tuberculose.

Avec M. Salomon, nous étudions actuellement dans le laboratoire du professeur Landouzy d'autres points de la tuberculose rénale. Nous avons déjà expérimenté l'action sur le rein des extraits éthérés et chloroformiques du bacille tuberculeux, dont les effets généraux ont été découverts par Auclair. Chacun d'eux produit des lésions très différentes ; mais on ne retrouve peut-être pas sur cet organe la même spécificité différentielle qui a été reconnue sur d'autres : l'extrait chloroformique peut produire aussi de la caséification limitée du rein ; les lésions qu'il provoque sont d'ailleurs toujours circonscrites, tandis que les lésions dues à l'extrait éthéré sont plus diffuses.

Hydronéphrose calculeuse chez les nourrissons (7).

J'ai observé à l'autopsie d'enfants morts de gastro-entérite 4 cas d'hydronéphrose, dont la cause ne pouvait être imputée qu'à l'existence de lithiase. Il n'existait en effet ni malformation congénitale, ni compression extérieure de l'uretère ; quant à la lithiase, elle se manifestait d'une manière particulière par la présence dans les voies urinaires et le rein d'un liquide boueux, composé d'urine et de petits cristaux uratiques extrêmement abondants.

Ces hydronéphroses sont absolument latentes; à l'âge où elles ont été observées par nous, elles n'avaient pas encore eu le temps de déterminer le syndrome de tumeur; et elles ont toujours constitué des surprises d'autopsie.

Mais, me demandant ce qu'elles seraient devenues si les enfants avaient guéri de leur gastro-entérite et de la lithiase, j'ai pensé qu'on était en droit de supposer qu'elles auraient survécu à la disparition de leur cause et se seraient développées, car des expériences ont montré que les obstructions temporaires de l'uretère déterminent des hydronéphoses à évolution lente (Albarran, Navarro). En outre, la boue uratique peut se concréter en calculs qui persistent dans les voies urinaires, maintenant une cause de dilatation urétérale. Enfin, l'hydronéphrose initiale peut déterminer des coudures urétérales qui favorisent le développement ultérieur de la lésion.

Pour toutes ces raisons, j'ai pensé que ces hydronéphroses, que j'ai observées à leur début dans la première enfance, peuvent continuer leur évolution et se présenter chez l'adulte au chirurgien, soit sous forme d'hydronéphrose, soit, après infection secondaire, sous forme de pyonéphrose. C'est là une hypothèse que vient peut-être appuyer l'incertitude qui plane souvent sur l'étiologie des hydronéphroses constatées chez l'adulte, ainsi que me l'a montré la lecture d'un grand nombre d'observations.

En fait, dans bien des observations, les symptômes urinaires remontent à l'enfance; et j'ai supposé que ces cas relevaient de cette étiologie.

DIAGNOSTIC (51, 52).

La conception du dualisme physio-pathologique des néphrites chroniques et la notion de la conservation de la perméabilité de certains reins altérés, entraînent des conséquences intéressantes au point de vue du diagnostic. Il en résulte qu'il ne faut pas considérer comme nécessairement normal un rein qui est perméable.

La connaissance de l'imperméabilité rénale des néphrites inters-

titielles facilite le diagnostic de cette affection ; dans des cas que j'ai publiés, la clinique apportait le diagnostic de cardiopathie ; les méthodes d'exploration, dénonçant des reins moins perméables, permettaient de reconnaître une néphrite interstitielle, vérifiée à l'autopsie.

Cette opposition physiologique entre les cardiopathies (rein perméable) et les néphropathies scléreuses (rein imperméable) m'a amené à dissocier le syndrome communément appelé, en clinique, cardio-rénal et à y reconnaître l'aboutissant commun de deux évolutions morbides différentes ; certains de ces cas appartiennent à des myocardites chroniques, qui viennent se charger à un moment donné de quelques symptômes rénaux, dus à la stase rénale ; certains autres relèvent en réalité de néphrites interstitielles, arrivées à une phase d'asthénie cardio-vasculaire, qui leur apporte quelques symptômes asystoliques. L'apparence clinique est la même ; les affections qui les produisent sont différentes. L'état de la perméabilité rénale permet de les distinguer : les malades de la première catégorie sont des cardiaques, leur rein est perméable ; ceux de la seconde sont de néphritiques interstitiels, leur rein est imperméable. Cette manière de voir offre un intérêt pratique, car la thérapeutique à mettre en œuvre n'est pas la même dans les deux cas ; les médications cardiaques donnent des résultats dans le premier ; les médications rénales sont efficaces dans le second.

Les méthodes d'exploration apportent donc parfois des indications importantes. Mais il faut se rappeler qu'elles n'enseignent qu'un état fonctionnel, dont le diagnostic peut tirer parti ; elles ne fournissent pas un diagnostic complet.

Dans les affections unilatérales des reins, je me suis attaché à montrer avec M. Albarran que la séparation des urines de chaque rein est indispensable pour le diagnostic ; quelle que soit la méthode d'exploration de la perméabilité qui lui est associée, seule la séparation renseigne sur la réalité de l'unilatéralité de la lésion, sur la valeur fonctionnelle du rein lésé, sur celle du rein opposé, tous renseignements qui contribuent à poser l'indication chirurgicale.

PRONOSTIC (20, 51, 52).

Des différences que j'ai trouvées dans l'état des fonctions du rein au cours des diverses affections du rein, de la conservation de la perméabilité rénale coexistant avec des lésions graves du rein, il résulte ce fait de la plus haute importance pratique et sur lequel j'ai insisté, que le pronostic des affections du rein ne doit pas être basé *exclusivement* sur l'état de la perméabilité rénale. On s'est successivement inspiré, pour établir le pronostic d'une lésion rénale, du taux de l'albuminurie, de la diminution de l'urée des urines, de la diminution de la toxicité urinaire, du défaut d'élimination du bleu de méthylène, des formules cryoscopiques de l'insuffisance urinaire. J'ai montré que des états graves, présentant les signes cliniques de l'urémie, pouvaient coïncider avec une urine très toxique, et éliminant le bleu d'une manière normale ou exagérée, et qu'inversement des néphrites très bien tolérées pouvaient montrer une perméabilité très diminuée aux épreuves cryoscopiques comme aux autres. Par conséquent, il y a lieu de ne plus établir d'équation entre l'état de la perméabilité rénale et la gravité d'une affection rénale; l'état de la perméabilité rénale n'est qu'un des éléments destinés à asseoir le pronostic, et non pas le seul. Les signes cliniques sont peut-être à ce point de vue plus importants à considérer que les résultats des méthodes d'exploration.

TRAITEMENT (20, 31, 52).

Mes recherches physio-pathologiques m'ont porté à penser qu'il fallait distinguer entre les néphrites dans la mise en œuvre des procédés thérapeutiques; les médications dépuratives (au sens large du mot) doivent surtout être employées lorsque existe le syndrome d'imperméabilité.

En outre, dans les néphrites à perméabilité conservée, la contre-

indication de certains médicaments toxiques devient moins formelle.

Dans ces derniers temps, on a proposé diverses interventions chirurgicales destinées à libérer le rein congestionné de l'entrave due à la capsule propre. Des recherches expérimentales entreprises avec M. Albarran nous ont montré que cette libération ne peut être qu'éphémère, car la capsule propre du rein se régénère assez rapidement après son extirpation.

II. — ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DES CAPSULES SURRÉNALES

Le point de départ de nos recherches fut l'observation d'un malade, étudié avec notre ami le docteur Emile Sergent dans le service de M. le Prof. Gaucher. Cette étude nous mena à élargir les cadres de la pathologie des surrénales et à définir cliniquement l'insuffisance fonctionnelle de cet organe. Poursuivant ensuite une enquête sur ses modifications anatomiques et physiologiques au cours de divers états morbides, j'ai été amené, devant les difficultés d'interprétation des faits, à transporter d'abord la question sur le terrain expérimental, pour fixer dans des conditions déterminées les modes réactionnels divers des surrénales; j'ai été ainsi conduit, avec la collaboration de mon ami le docteur Bigart, à constater des faits intéressants et nouveaux sur l'anatomie et la physiologie de l'organe, premiers résultats de travaux encore en cours, dans le laboratoire de M. le professeur Landouzy.

ANATOMIE (32, 33, 36).

Chez le cobaye, nous avons précisé l'anatomie topographique de l'organe, particulièrement pour les limites qu'il convient d'assigner à la substance médullaire et à la substance corticale, celle-ci comprenant les deux zones claire et périphérique, sombre et centrale, visibles macroscopiquement; ce point avait été antérieurement l'objet de confusions fâcheuses pour la clarté des descriptions.

Nous avons encore montré les résultats importants que donne

l'acide osmique : il dénonce bien la structure spéciale des cellules, dites spongiocytes, de la substance corticale ; l'aspect dichroïque des autres cellules de cette substance, réparties dans ses deux couches profondes, fasciculée et réticulée ; enfin la nature différente des cellules glandulaires de la substance médullaire, qui ne se teintent pas par ce réactif.

L'acide osmique nous a permis d'étudier les graisses des capsules surrénales, sur la présence et la signification desquelles l'opinion n'était pas faite. Nous avons démontré qu'il existe deux variétés de graisses, reconnaissables histologiquement, dans les capsules surrénales : l'une s'imprègne par l'acide osmique, mais cette imprégnation est éphémère, et la décoloration s'observe rapidement sur les coupes ; c'est pourquoi, avec Bigart, nous avons proposé de l'appeler *graisse labile*. L'autre est indéfiniment fixée par l'acide osmique, comme les graisses ordinaires des tissus ; aussi l'avons-nous appelée *graisse indélébile*. Ces deux variétés de graisses existent aussi bien dans les capsules de l'homme que dans celles du cobaye ; nous avons étudié la répartition de chacune d'elles : la graisse indélébile constitue une surcharge graisseuse de certaines couches ; la graisse labile emplit le corps des spongiocytes, dont l'aspect spongieux est dû précisément à la disparition des boules de cette substance.

PHYSIOLOGIE (38, 42).

Avec la collaboration de M. H. Labbé, nous avons établi que cette graisse labile n'est autre qu'une lécithine, et nous avons démontré que cette lécithine n'est pas seulement en dépôt dans les spongiocytes, mais bien sécrétée par eux. Or la fonction de ces spongiocytes est liée à la fonction myotonique des surrénales. Nous avons en effet constaté, Bigart et moi, que sous l'influence du surmenage musculaire la couche des spongiocytes augmente d'étendue, et la graisse labile surabondante se répand même entre les cellules ; ce fait traduit donc l'hypersécrétion de lécithine, qui accompagne l'exagération du travail musculaire. L'exercice de la fonc-

tion myotonique ne modifie nullement les autres couches de la capsule surrénale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Réactions histologiques générales des capsules surrénales aux processus morbides (34, 35, 41).

Cette indépendance fonctionnelle des diverses parties de l'organe, dont la complexité structurale s'explique par la multiplicité et la diversité des fonctions, nous l'avons encore constatée, Bigart et moi, au cours d'expériences entreprises avec des poisons minéraux divers. Ces expériences nous ont aussi montré les processus réactionnels généraux des surrénales aux offenses morbides. Les réactions interstitielles se traduisent, dans les intoxications aiguës, par de la congestion, qui peut aller jusqu'à reproduire l'hémorragie bien connue des lésions humaines ; — par de la lymphocytose, dans les intoxications chroniques. Les réactions cellulaires expriment une suractivité fonctionnelle, dans les intoxications légères ; une méiopragie, dans les intoxications profondes ; nous avons donné à ces deux types opposés de processus réactionnels les noms de hyperépinéphrie pour le premier, hypoépinéphrie pour le second.

Mais ces deux types généraux, qui répondent au taux et à la durée de l'intoxication, sont encore susceptibles de variations, selon la nature de l'agent toxique. Nous avons reconnu que les métalloïdes provoquent un type lésionnel différent de celui que déterminent les métaux. Et nous avons décrit en détail les lésions, qui nous aideront dans la lecture des coupes de surrénales humaines.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Insuffisance surrénale (10, 24, 25, 44).

Nous avons voulu reproduire expérimentalement, Bigart et moi, l'insuffisance surrénale, en détruisant l'organe à l'abri de lésions concomitantes, par l'emploi d'un *sérum surrénotoxique*; nous avons observé de la paresse musculaire qui fixe l'animal dans l'immobilité, un amaigrissement rapide, et la mort dans un délai de quelques heures à douze jours, selon la dose et l'activité du sérum.

Nous nous sommes efforcés, Sergent et moi, de dégager, à l'aide des documents expérimentaux connus et de l'interprétation des faits cliniques, la formule de l'insuffisance surrénale chez l'homme. Nous avons accepté, pour la séméiotique des capsules surrénales, la distinction d'un *syndrome d'insuffisance glandulaire*, constitué par des troubles circulatoires, des troubles digestifs, des troubles nerveux, dont le principal est l'asthénie, et des troubles de la nutrition générale; et d'un *syndrome d'irritation sympathique*, constitué essentiellement par la mélanodermie et les douleurs abdominales.

Nosographie de la pathologie surrénale.

Nous avons soutenu, Sergent et moi, que si l'insuffisance surrénale fait partie de la maladie d'Addison, elle n'est pas toute cette maladie, qui comprend en outre le syndrome sympathique. Mais la clinique montre que le syndrome d'insuffisance peut être réalisé à l'état pur. Aussi avons-nous proposé de rejeter l'équation qui s'est faite dans l'esprit médical entre l'existence de lésions surrénales et les termes de maladie d'Addison et d'insuffisance surrénale. Les lésions des surrénales peuvent donner lieu à des syndromes divers, dont le syndrome addisonien, qui est bien connu. Nous nous sommes attachés à dégager les syndromes d'insuffisance pure. Suivant la rapidité de leur évolution, la prédominance de telle ou telle de leurs unités cons-

tituantes, la nature des circonstances à l'occasion desquelles ils apparaissent, ces syndromes d'insuffisance pure doivent être classés en subaigus, aigus, ou suraigus. Le syndrome subaigu répond à ces cas, qui avaient été improprement désignés du nom de formes frustes de la maladie d'Addison et qui servent de faits de passage entre les syndromes addisoniens et les syndromes non addisoniens. Le syndrome d'insuffisance aiguë était mal connu jusqu'à notre premier mémoire, où nous en avons démontré toute l'importance, tant au point de vue théorique de la nosographie des capsules surrénales qu'au point de vue pratique du diagnostic clinique et médico-légal. Dans nos publications ultérieures, nous avons défendu notre interprétation contre les contestations auxquelles elle avait donné lieu.

Ce syndrome d'insuffisance capsulaire aiguë présente les caractères d'un véritable empoisonnement. L'évolution dure de deux à dix jours, débute brusquement et se termine subitement par la mort. Les symptômes sont des douleurs lombaires atroces avec vomissements, collapsus et algidité, petitesse du pouls et hypothermie, abattement profond. On comprend que ces faits aient pu être décrits sous le nom de syndrome pseudo-péritonitique (Ebstein), syndrome apoplectiforme surrénal (Arnaud). Mais nous avons établi par une série d'arguments cliniques, anatomiques et expérimentaux que ce syndrome est fonction d'insuffisance surrénale. Et nous avons proposé de lui faire une place à part dans la pathologie de la glande surrénale, à côté du syndrome d'Addison, dont il vient parfois traverser et terminer le cours.

Enfin la mort subite ou foudroyante vient se ranger près de ces faits sous le nom de syndrome d'insuffisance suraiguë.

En résumé, nous pensons avoir établi qu'il convient de décrire pour la pathologie des capsules surrénales des syndromes distincts, dépendant de l'étendue et de l'évolution, plus que de la nature des lésions; un syndrome addisonien et des syndromes non addisoniens, subaigu (formes dites frustes de la maladie d'Addison), aigu (syndrome de Sergent-Bernard) et suraigu (mort subite). Ces derniers syndromes relèvent uniquement de l'insuffisance surrénale, qui ne fait au contraire que participer à la constitution du syndrome addisonien.

PATHOLOGIE INTESTINALE DES NOURRISSONS
(13, 14, 15).

Avec mon maître M. Marfan, j'ai étudié les gastro-entérites des nourrissons, principalement au point de vue anatomo-pathologique. Cette étude nous a permis de reconnaître et de préciser certaines lésions de l'intestin de ces sujets, et d'établir certains faits concernant le rôle des microbes dans la production de ces lésions.

Lésions de l'intestin.

Dans les gastro-entérites des nourrissons, les lésions histologiques de la muqueuse intestinale peuvent porter sur les trois tissus qui la composent, c'est-à-dire sur l'épithélium (superficiel ou glandulaire), sur le tissu lymphoïde folliculaire (follicules solitaires et plaques de Peyer), sur le tissu inter et sous-glandulaire, qui n'est pas, contrairement à l'opinion générale, un véritable tissu adénoïde. Ces trois ordres d'altérations : épithéliales, folliculaires, interstitielles, sont ordinairement associées. Les lésions interstitielles consistent dans l'infiltration leucocytique et l'épaississement des espaces inter et sous-glandulaires; elles sont très accentuées dans les formes chroniques; mais, plus ou moins marquées, elles existent dans presque tous les cas; aussi ne peuvent-elles servir de base à une classification anatomique. Au contraire, il y a une certaine opposition entre les lésions épithéliales et les lésions folliculaires; comme le soutiennent, à la suite de Virchow, la plupart des auteurs allemands, particulièrement Baginski, il est assez rare qu'il n'y ait pas une prédominance nette soit des lésions épithéliales,

soit des lésions folliculaires. Quand ce sont les premières qui occupent le premier plan, on dit qu'il s'agit d'une entérite catarrhale, quand ce sont les secondes, d'une entérite folliculaire. Toutes ces lésions peuvent d'ailleurs s'accompagner d'une hyperémie plus ou moins marquée suivant les cas.

Des tableaux cliniques différents correspondent à ces deux formes. Aux lésions du type épithélial appartiennent les gastro-entérites communes, aussi bien les aiguës, depuis les plus légères jusqu'au choléra infantile, que les chroniques, depuis la simple maladie du gros ventre jusqu'aux formes cachectisantes. Aux lésions du type folliculaire, beaucoup plus rares, au moins en France, appartiennent des gastro-entérites en général graves, aiguës ou subaiguës, et revêtant deux formes : typhoïde et dysentériforme. A coup sûr, entre les deux types extrêmes, il existe de nombreux faits de passage qui répondent à la combinaison en proportion variable des deux ordres d'altérations. Mais cette division, déjà fondée sur la clinique, est encore justifiée par les faits anatomo-pathologiques que nous avons étudiés.

Parmi les différentes lésions citées plus haut, il en est une que nous avons spécialement analysée.

Elle consiste dans l'apparition, entre les cellules de l'épithélium de revêtement, mais surtout entre les cellules des glandes de Lieberkühn, de corps arrondis, réfringents, d'aspect vitreux ou hyalin. Cette lésion s'observe dans toutes les entérites catarrhales aiguës ou chroniques, légères ou graves; mais elle est plus accentuée dans les poussées aiguës et elle atteint sa plus haute intensité dans le choléra infantile.

Nous avons étudié la distribution de ces globes réfringents dans les glandes de Lieberkühn et la répartition de cette lésion dans les diverses portions de l'intestin.

Quant à la nature de ces corps réfringents, leur morphologie et leurs réactions micro-chimiques nous ont permis de reconnaître qu'ils sont constitués par une substance voisine du mucus, mais qui n'est pas du mucus normal. Aussi avons-nous dénommé cette lésion *transformation mucoïde*, et nous avons émis l'hypothèse que cette transformation est le fait d'une évolution pathologique des

cellules mucipares aboutissant à un type morphologique anormal et à un mucus également anormal ; ainsi s'expliquent les analogies et les différences que nous avons reconnues entre le mucus vrai et la substance mucoïde, les cellules caliciformes et les cellules présentant la transformation mucoïde.

Rôle des microbes dans la production des lésions. Bactériologie de l'intestin.

Nos coupes nous ont fréquemment montré la présence de microbes dans la muqueuse intestinale des nourrissons morts de gastro-entérite. Notre premier soin fut de vérifier le caractère pathologique de ce phénomène. Nous avons cherché, par des expériences sur des animaux, à élucider ce point très controversé; nous avons abouti aux conclusions suivantes :

1° La muqueuse intestinale d'un animal sain, examinée aussitôt après la mort, ne renferme pas de microbes ; ceux-ci, très abondants dans le contenu intestinal, ne franchissent pas l'épithélium de la surface ; ils ne pénètrent pas dans la lumière des glandes ; il est même rare de les voir à leur embouchure et, quand cela se voit, c'est toujours dans le gros intestin. Plusieurs heures après la mort, voire même vingt-quatre heures après, alors que la muqueuse est profondément altérée par la cadavérisation, on ne constate pas non plus de microbes dans la paroi intestinale ; on n'en trouve que dans la lumière des glandes de Lieberkühn ; encore le fait est-il très rare et ne s'observe-t-il que dans le gros intestin. Il en résulte que la constatation des microbes dans le tissu même de la paroi intestinale implique l'existence d'un état pathologique ;

2° Dans l'entérite provoquée chez les animaux par l'ingestion d'acide arsénieux, le microscope montre la présence des microbes dans la paroi intestinale. Ils sont peu abondants dans les portions supérieures de l'intestin ; leur nombre augmente à mesure qu'on s'éloigne du pylore ; l'infection a son maximum dans le gros intestin, dans la paroi duquel les microbes sont extrêmement nombreux et occupent principalement la tunique muqueuse et la couche sous-

endothéliale de la tunique séreuse. Ces microbes, déjà abondants au moment où l'on sacrifie l'animal, se multiplient après la mort. Il semble que la diapédèse des leucocytes continue à s'opérer dans les instants qui suivent la mort;

3° De deux à quatre heures après la mort, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique et, dans ce dernier cas, aussi bien dans le contenu que dans la paroi de l'intestin, le nombre des microbes diminue; il est moindre qu'aussitôt après la mort, et beaucoup moindre que vingt-quatre heures après la mort.

Ces expériences nous permirent donc de ne pas rapporter à une altération cadavérique l'envahissement microbien, mais bien de le considérer comme l'effet d'un état pathologique.

Nous avons essayé alors d'élucider les relations qui existent entre la présence des microbes et les lésions de la muqueuse. Tout d'abord nous avons cru reconnaître que les microbes qui envahissent l'intestin appartiennent presque toujours à deux espèces : 1° des bâtonnets longs, moyens ou courts, se décolorant par le Gram, et représentant probablement des variétés de colibacilles ; 2° des cocci, le plus souvent des diplocoques, très rarement des streptocoques, qui résistent, en général, à la décoloration par l'iode, et qui paraissent appartenir à un parasite normal de l'intestin (*diplococcus intestinalis* de Tavel, *entérocoque* de Thiercelin). Dans deux cas seulement, les bâtonnets étaient seuls ; dans tous les autres, ils étaient associés aux diplocoques, et tantôt les premiers étaient les plus nombreux, tantôt les seconds, sans que cette prédominance puisse être mise en rapport avec la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite. Il semble donc que ce soient des parasites de l'intestin normal qui envahissent ordinairement la muqueuse atteinte d'inflammation.

Ces microbes sont d'autant plus abondants dans la muqueuse, que l'on examine des portions de l'intestin plus éloignées de l'estomac ; ce fait est à rapprocher de l'intensité des lésions, qui va également en s'accroissant du pylore à l'anus, ces particularités étant également vraies pour les diverses variétés de gastro-entérite.

Les microbes se rencontrent en trois points : d'abord, et surtout dans la lumière des glandes ; en second lieu, dans les espaces inter-

glandulaires; enfin, beaucoup plus rarement, dans les follicules solitaires.

Mais il n'existe pas un rapport constant et nécessaire entre la présence des microbes et la plupart des lésions que nous avons étudiées.

De même il n'y a pas de relations entre la présence ou l'absence des microbes dans la muqueuse intestinale et la forme clinique ou anatomique de la gastro-entérite.

Enfin, il ne semble pas non plus qu'il y ait de relations entre la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite et la présence d'espèces microbiennes spéciales.

De tous ces faits, nous avons proposé l'interprétation suivante : le rôle des microbes n'est que secondaire dans les processus pathogéniques des gastro-entérites communes des nourrissons ; les lésions sont dues à la production endogène ou à l'introduction exogène de principes toxiques ; et c'est à la faveur de ces altérations ainsi engendrées, que s'effectue la pénétration des microbes dans la muqueuse déjà lésée.

Cet envahissement est un fait pathologique, mais c'est un fait secondaire, non pas un fait primitif ; c'est un phénomène *conséquence*, non pas un phénomène *cause*.

IV. — DIVERS

Tumeur épithéliale de la vessie provoquée par des œufs de Bilharzia hæmatobia. Pathogénie du cancer (5, 6).

Il m'a été donné d'observer avec M. le docteur Albarran un cas de tumeur épithéliale de la vessie, due à la Bilharzia Hæmatobia.

Nos coupes nous ont montré une relation topographique étroite entre la prolifération épithéliale atypique et la présence d'œufs du parasite ; cette néoplasie ne se présentait pas avec l'aspect qu'elle offre dans les épithéliomas ordinaires de la vessie ni dans les cystites ; elle se différenciait de ces dernières par son caractère atypique et par l'envahissement de la sous-muqueuse et de la musculaire, sous forme de fins bourgeons d'infiltration larvée ; elle se différenciait des épithéliomas ordinaires par sa répartition spéciale, commandée par la répartition des œufs du parasite. Ces raisons, auxquelles vient encore s'ajouter la connaissance d'autres tumeurs épithéliales d'origine bilharzienne observées, au niveau de la vessie ou du rectum, par divers auteurs (Damaschino, Bellini, Harrisson), nous ont paru légitimer les relations de cause à effet que nous avons établies entre cette tumeur et la présence du parasite.

Notre observation nous a paru intéressante au point de vue de la discussion sur l'origine parasitaire de certaines tumeurs. Les sporozoaires décrits dans les tumeurs ont été considérés par certains auteurs des plus compétents comme des formes de dégénérescences cellulaires. Un des plus autorisés parmi ces auteurs, M. Cazin, écrit ceci : « En tenant compte surtout de ce fait, que l'étude anatomopathologique des maladies parasitaires ne nous a pas encore montré

que les parasites étaient capables de déterminer dans les tissus des réactions autres que des réactions inflammatoires et susceptibles, par exemple, d'aboutir à une néoformation épithéliale, on peut dire que, d'une façon générale, l'hypothèse de la nature parasitaire des cancers épithéliaux ne possède aucun fait certain à son actif. » C'était là, en effet, un postulat de grande valeur : au lieu de chercher des parasites plus ou moins contestables au sein des tumeurs, montrer une tumeur développée sous l'influence d'un parasite incontestable. Je crois que notre observation répond à ce desideratum.

En outre, comme il est évident que la Bilharzia hæmatobia n'est pas le parasite spécifique du cancer, nous avons considéré que cette observation venait à l'appui de la théorie irritative des épithéliomas. Ceux-ci se développeraient à la suite d'irritations prolongées des muqueuses, quelle que soit l'origine de cette irritation, mécanique, chimique ou parasitaire, et nous avons rapproché cet épithélioma, développé dans la vessie sous l'influence des œufs de Bilharzia, des adénomes et des épithéliomas survenus à la suite d'inflammations chroniques d'autre origine, telles qu'on en observe dans le rein et le foie (Sabourin), dans les muqueuses digestive et vaginale (Pichevin, Pettit, Cestan), dans la muqueuse urinaire (Hallé), dans la prostate (Albarran et N. Hallé).

Calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque (1).

Il s'agit d'un vieillard de 80 ans, mort de cachexie rapide simulant l'évolution d'un cancer latent. A l'autopsie nous avons trouvé un calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque, fortement dilaté en amont, et ensablant toute l'ampoule de Vater. Cette observation est remarquable par : 1° l'absence de calculs dans les autres segments des voies biliaires, ce qui constitue une sorte de variété de lithiase biliaire à localisation ampullaire, variété très rare et dépendant peut-être de la genèse *in situ* du calcul; 2° l'absence d'ictère, malgré l'oblitération apparente du cholédoque, ce qui montre que celle-ci n'est pas aussi hermétique que dans les compressions néoplasiques de l'ampoule de Vater; quelle qu'en soit l'explication, ce

phénomène différencie bien la symptomatologie de ces cas de celle du cancer de l'ampoule, décrite par Hanot et Rendu; 3° l'hypertrophie de la vésicule biliaire, contraire à la règle formulée par Terrier et par Courvoisier.

Hémorragie hépatique et hémorragie cérébrale (37).

Nous avons observé, dans le service du professeur Landouzy, une femme morte d'inondation sanguine péritonéale par rupture de la capsule de Glisson distendue par une vaste hémorragie du foie, trois jours après le développement brusque d'une hémiplégie gauche due à un foyer d'hémorragie cérébrale. Parmi les hémorragies viscérales consécutives aux hémorragies cérébrales, dont les observations ont été réunies dans la thèse de Gaumé, l'hémorragie hépatique n'avait pas encore été signalée.

Appendicite et occlusion intestinale (47).

Deux malades, observés avec le docteur Aviragnet, nous ont montré les relations de l'appendicite et de l'occlusion intestinale. L'un présentait des phénomènes d'occlusion, due à un cancer du côlon, et mourut rapidement de péritonite consécutive à une perforation appendiculaire, vérifiée par l'autopsie. Ici l'appendicite aiguë, perforante, fut secondaire à l'occlusion néoplasique, quel que soit le mécanisme pathogénique de cette relation anatomo-clinique.

L'autre malade présenta des symptômes permettant la discussion entre le diagnostic d'appendicite et celui d'occlusion intestinale; l'opération montra la coexistence de ces deux états morbides. Ici c'est l'appendicite qui a déterminé des phénomènes d'occlusion intestinale, comme dans d'autres observations qui ont été rapportées.

Lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses (8).

A l'occasion d'un cas de lymphangiome de la langue, étudié cliniquement et histologiquement avec notre maître M. Brocq, nous avons repris l'histoire de cette affection. Nous avons montré que cette affection mérite une place dans les cadres nosographiques, distincte de celle du lymphangiome simple, diffus, du lymphangiome cystique (kystes séreux) et des lymphangiectasies. Nous avons reconnu que le développement des lacunes et des kystes, qui constituent les éléments de la tumeur jeune, proviennent des vaisseaux lymphatiques, mais que des ruptures de capillaires sanguins dilatés viennent à un moment donné mêler de sang le contenu de ces vésicules; donc le rôle du système sanguin est constant dans la constitution de cette néoplasie, mais il est accessoire, et cette néoplasie se développe aux dépens du système lymphatique. Enfin, il y a bien néoplasie vraie, et non dilatation d éléments préexistants. Ces deux points, réalité de la néoplasie, origine de la néoplasie, avaient fait l'objet de discussions auxquelles ce travail a apporté une contribution nouvelle.

Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine (9).

Cette observation, déjà citée plus haut, montre une fois de plus le rôle important joué par l'auto-intoxication dans les maladies et particulièrement dans la genèse des dermatoses. Recueillie dans le service de M. le professeur Gaucher, « elle montre bien, selon les propres termes de notre maître, l'influence de cette auto-intoxication sur la production et l'entretien du prurigo chronique et peut en même temps éclairer l'étiologie de la pelade et du vitiligo ». Dans ce cas en effet ces deux affections sont manifestement liées à l'auto-intoxication, qui seule peut en expliquer l'apparition et l'évolution; en outre, leur coexistence et leur communauté d'origine justifient les relations qui leur ont été parfois attribuées.

Adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire (3).

Avec le docteur J. Renault, nous avons montré, dans ce travail inspiré par l'observation commune de deux malades, que : 1° il existe une forme d'abcès ganglionnaires aigus, de nature tuberculeuse, que le bacille de Koch s'y trouve seul ou associé; 2° ces adénophlegmons périphériques peuvent être liés à la tuberculose des territoires viscéraux desservis par les ganglions; en particulier des adénophlegmons de l'aisselle peuvent être consécutifs, comme dans nos deux cas, à la tuberculose pleuro-pulmonaire. Nous avons également essayé de fixer les traits particuliers qui distinguent cliniquement ces adénophlegmons de nature et d'origine spéciales.

Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur (47).

Ce malade, observé avec M. Salomon dans le service du professeur Landouzy, présente un cas assez rare de paralysie saturnine, caractérisé par la paralysie et l'atrophie bilatérales des deltoïdes, sus-épineux et sous épineux, avec troubles radiculaires de la sensibilité correspondant à la quatrième et à la cinquième cervicales.

Statistique de la rougeole (Enfants-Malades, 1896) (4).

Les faits que j'ai observés m'ont permis d'apporter une contribution personnelle à certains points de la symptomatologie et de la thérapeutique de la rougeole.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

Titres 3
Enseignement 3
Exposé bibliographique des travaux 5
Exposé analytique des travaux 9

I. — Pathologie rénale 9
Physiologie normale 10
Fonction dite de sécrétion interne du rein 10
Mode d'élimination des chlorures par le rein 11
Physiologie pathologique 12
Méthodes d'exploration de la perméabilité rénale 12
Procédé du bleu de méthylène 12
Analyse chimique de l'urine 14
Densimétrie 15
Analyse toxique de l'urine 15
Cryoscopie 17
Valeur comparée de ces méthodes 19
Examen cytoscopique des urines 19
La perméabilité rénale dans les néphropathies 20
Néphrites brightiques 21
Néphropathies dites chirurgicales 23
Rein cardiaque 24
Rein diabétique 24
Hématochylurie tropicale 25
Symptomatologie 25
Syndromes fonctionnels de la pathologie rénale 25
Syndrome d'imperméabilité rénale 26
Syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale 26
L'insuffisance rénale et l'urémie 27
Le foie dans les néphropathies 28
Anatomie pathologique et pathogénie 29
Cytotoxines rénales 30
Néphrite par auto-intoxication 30
Tuberculose du rein 30
Hydronéphrose calculeuse des nourrissons 31

Diagnostic 32
Pronostic 34
Traitement 34
II. — ANATOMIE, PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIE DES CAPSULES SURRÉNALES. 36
Anatomie 36
Physiologie 37
Anatomie pathologique 38
Physiologie pathologique. L'insuffisance surrénale 39
Nosographie de la pathologie surrénale 39

III. — PATHOLOGIE INTESTINALE DES NOURRISSONS 41
Lésions de l'intestin 41
Rôle des microbes dans la production des lésions 43

IV. — DIVERS 46
Tumeur épithéliale de la vessie provoquée par des œufs de Bilharzia hæmatobia. Pathogénie du cancer . . . 46
Calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque 47
Hémorragie hépatique, hémorragie cérébrale 48
Appendicite et occlusion intestinale 48
Lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses . . . 49
Pelade, vitiligo, prurigo par auto-intoxication 49
Adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle, consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire 50
Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur 50
Statistique de la rougeole 50

12-12-03. — Tours, imp. E. Arrault et Cie.